

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/003944



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference PCT1503069 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP2003/003944 | International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.2003) | Priority date (day/month/year) 29 March 2002 (29.03.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/78, A61P 35/00, 37/04, A23L 1/30, 1/212 | | |
| Applicant SHIROTA, Yasuyuki | | |

| | |
|---|---|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. | |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). |
| These annexes consist of a total of <u>9</u> sheets. | |
| 3. This report contains indications relating to the following items: | |
| I <input checked="" type="checkbox"/> | Basis of the report |
| II <input type="checkbox"/> | Priority |
| III <input type="checkbox"/> | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| IV <input type="checkbox"/> | Lack of unity of invention |
| V <input checked="" type="checkbox"/> | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| VI <input type="checkbox"/> | Certain documents cited |
| VII <input type="checkbox"/> | Certain defects in the international application |
| VIII <input checked="" type="checkbox"/> | Certain observations on the international application |

| | |
|---|---|
| Date of submission of the demand 23 July 2003 (23.07.2003) | Date of completion of this report 16 January 2004 (16.01.2004) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003944

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 2, 7-15, 17, 20, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 1,16,19 (28.10.03). 3-6, 18, filed with the letter of 25 December 2003 (25.12.2003)
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-4, 6, filed with the letter of 25 December 2003 (25.12.2003)
- ☒ the drawings:
 pages 1-3, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 5, 7
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/03944

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|--------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-4, 6 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-4, 6 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-4, 6 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: Abstracts of Proceedings of Meeting of the Agricultural Chemical Society of Japan, Vol. 2002, page 14

Document 2: Proceedings of the Japanese Cancer Association, Vol. 60, pages 476 and 1615

Document 3: Cancer Letters, Vol. 39, No. 3, pages 247-257, Table 4 on page 254

Document 4: Acta Alimentaria, 2002, Vol. 31, No. 1, pages 63-71

Document 5: J. Agric. Food Chem., 1992, Vol. 40, No. 12, pages 2379-2383, Table II on page 2382

Document 6: Jpn. J. Cancer Res., 1995, Vol. 86, No. 6, pages 523-529

Documents 1-6 are cited in the ISR. Documents 7-10 listed below are additionally cited in this International Preliminary Examination.

Document 7: New Materials in Food/Merchandizing of the Apple Polyphenol/As an Effective Utilization of Unused Resources, (Masayuki Tanabe), Science of Food, 1994, No. 197, pages 42-46, particularly refer to (6) Mutagenicity Inhibition Effect, pages 44-45, and Fig. 6 on page 45

Document 8: JP, 2001-328941, A (Yoshiaki Taniuchi), 27 November, 2001 (27.11.01), [0002] (Family: none)

Document 9: JP, 10-279486, A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 20 October, 1998 (20.10.98), claims 2 and 7 (Family: none)

Document 10: JP, 11-140102, A (Aomori Prefecture), 25 May, 1999 (25.05.99) (Family: none)

Documents 1-10 do not describe that both mature and immature fruits of the genera *Malus* and *Pyrus*, or components of them, have an immunity-activating effect, and so the subject matters of claims 1-4 and 6 appear to be novel.

Document 7 describes that polyphenol derived from immature apple fruits has a carcinostatic effect. Documents 8-10 describe that polyphenol, pectin and apple cider vinegar derived from apples respectively have an immunity-activating effect. Document 7 describes that an immature apple fruit contains about ten (10) times more polyphenol than a mature apple fruit, and documents 8 and 9 describe that polyphenol has an immunity-activating effect. However, it would not have been obvious even to a person skilled in the art in view of the descriptions in the above-mentioned documents that combining a mature fruit of the genera *Malus* or *Pyrus*, with an immature one increases such immunity-activating effect on a synergistic basis, compared with such effect of either one of them. Accordingly, the subject matters of claims 1-4 and 6 appear to involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/03944

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The phrase, "drugs such as an immunity activator...", contained in claims 1-4 and 6 encompasses other uses than immunity activation, but it is unclear what those uses are. Therefore, the words "drugs such as" in the phrase should be deleted.

This IPER is prepared only in the scope of use as an immunity activator.

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 06 FEB 2004

WIPO PCT

| | | |
|---|---|---------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PCT1503069 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP03/03944 | 国際出願日 (日.月.年) 28.03.2003 | 優先日 (日.月.年) 29.03.2002 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K35/78, A61P35/00, 37/04, A23L1/30, 1/212 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 城田 安幸 | | |

| |
|---|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。 |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>9</u> ページである。 |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

| | | |
|--|--|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 23.07.2003 | 国際予備審査報告を作成した日 16.01.2004 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見 秀紀 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | 4C 8415 |

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|---|-----------------|--------|---------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | 2, 7-15, 17, 20 | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | 1, 16, 19 | ページ、 | 28.10.2003 付の書簡と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | 3-6, 18 | ページ | 25.12.2003 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | 1-4, 6 | 項、 | 25.12.2003 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 図面 | 第 | 1-3 | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☒ 請求の範囲 第 5, 7 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|----------------|-------|--------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | 1-4, 6 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 進歩性 (IS) | 請求の範囲 | 1-4, 6 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-4, 6 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : 日本農芸化学大会講演要旨集, Vol. 2002, p. 14
 文献2 : 日本癌学会総会記事, Vol. 60th, p. 476, 1615参照
 文献3 : Cancer Letters, Vol. 39, No. 3. pp. 247-257, p. 254, TABLE. 4
 文献4 : Acta Alimentaria, 2002, Vol. 31, No. 1, pp. 63-71
 文献5 : J. Agric. Food Chem., 1992, Vol. 40, No. 12, pp. 2379-2383, p2382 table. II
 文献6 : Jpn. J. Cancer Res., 1995, Vol. 86, No. 6. pp. 523-529

上記文献1～6が国際調査報告で引用された。国際予備審査では、それらに加え下記文献7～10を引用する。

- 文献7 : Masayuki TANABE, New materials in food. Mechandizing of the apple poly phenol. As an effective utulization of anused resources, 食の科学, 1994, No. 197, pp. 42-46 特にp. 44-45の(6)変異原性抑制作用の項及びp. 45の図6参照
 文献8 : JP 2001-328941 A(谷内良秋)2001.11.27, 【0002】(ファミリーなし)
 文献9 : JP 10-279486 A(太陽化学株式会社)1998.10.20, 請求項2, 7(ファミリーなし)
 文献10 : JP 11-140102 A(青森県)1999.05.25(ファミリーなし)

上記文献1～10には、りんごMalusu属やPyrus属の成熟果実及び未熟果実の両方あるいは該果実由来の成分が、免疫賦活作用を有していることが記載されていないので、請求の範囲1-4, 6の発明は、新規性を有する。

上記文献7には、リンゴ未熟果実由来のポリフェノールが、抗癌作用を有していることが記載されている。上記文献8～10にはリンゴの由来成分であるポリフェノール、ペクチン及びリンゴ酢のそれぞれに免疫賦活作用を有することが記載されている。また、上記文献7には、リンゴ未熟果実には成熟果実の約10倍のポリフェノールが含まれていること、そして、上記文献8、9には、ポリフェノールが免疫賦活作用を有していることが記載されている。しかし、りんごMalusu属やPyrus属の成熟果実と未熟果実の両方を組み合わせることによって、免疫賦活作用が個々の場合と比べ相乗的に高くなることは、当業者といえども上記文献の記載により自明とはいえないので、請求の範囲1-4, 6の発明は、進歩性を有する。

VIII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1～4、6 に記載された「・・・・免疫賦活剤などの薬剤」は、免疫賦活以外の用途を包含しており、かつ、それがどのような用途なのか不明瞭である。したがって、「などの薬剤」の記載は、削除されることが望ましい。

なお、この予備審査報告は、免疫賦活剤の用途に限って作成した。

明 細 書

免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物

技術分野

5 本発明は、例えばりんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や例えば梨などの *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を材料とした免疫賦活剤などの薬剤、並びに免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物に関する。

10 詳しくは、上記りんご *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質をそのまま、又はジュース等に加工作したもの、或いは上記りんご *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実を、水、アルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした免疫賦活剤などの薬剤、並びに免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物、更にりんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び又は未熟果実を材料とした免疫賦活剤などの薬剤、並びに免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物に関する。
15

背景技術

20 従来、この種の免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物として、冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* のエキスを投与することで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力を高め、癌細胞の増殖を防いで癌が予防又は抑制され、日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることを明らかにしたものがある（例えば、特許文献1参照）。

しかし、りんご果実の薬効に対する医学、薬学的な研究は、ほとんど行なわれておらず、これに類するものとして、りんご酢を補助成分とした健康食品は提案されているが、りんご果実の免疫賦活作用については、皆無の状態であった。

5 即ち、りんご果実そのものの薬効に関する具体的な研究は行なわれず、その薬効のメカニズムについては全く解明されておらず、更に免疫賦活剤としての研究、更には癌の予防剤としての研究は全く手付かずの状態であった。

10 現在、日本人の死亡原因第1位は癌であり、癌に対する治療法として、外科的手術、放射線治療、抗癌剤による化学的治療等が行なわれているものの、抗癌剤が有効な癌は限られており、さらに抗癌剤の副作用による死亡等は社会的に重要な問題となっている。

一方、人間や動物には本来、病原微生物から体を守る免疫機構が備わっており、癌細胞は体内に発生した本人由来の異物であるため、免疫力が高い場合はナチュラルキラー細胞やマクロファージの働きなどで排除される。

15 しかし、老化やストレスの蓄積により免疫力が低下した場合には、癌細胞が増殖する。

20 本発明のうち請求項1～3、6記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方を用いることで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性を高め、より高い免疫賦活効果を得ることを目的としたものである。

請求項4記載の発明は、請求項1～3に記載の発明の目的に加えて、状況に応じた適切な投与を可能にすることを目的としたものである。

発明の開示

本発明者は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質のより高い免疫賦活効果を、様々な動物実験をはじめ、人を対象にした研究を行なうことで明らかにし、本発明を完成した。

前述した目的を達成するために、本発明のうち請求項 1 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする免疫賦活剤などの薬剤である。

請求項 2 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項 3 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

ここで言う上記アルコール等の有機溶媒とは、例えばアセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン等である。

このような構成から生じる請求項 1 ～ 3 記載の発明の作用は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール

等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、免疫力を高め癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

請求項 4 記載の発明は、請求項 1、2 または 3 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、注射等により投与する構成を加えたことを特徴とする。

このように追加した構成から生じる請求項 4 記載の発明の作用は、請求項 1、2 または 3 記載の発明の作用に加え、投与方法として経口投与が一般的であるが、経皮、注射等のいずれでも可能である。

そして、請求項 6 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は該果実由来の物質を材料とした免疫力を高めるための健康飲食物である。

このような構成から生じる請求項 6 記載の発明の作用は、りんご *Malus*

domestica 及び クラプアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は該果実由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけではなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

図面の簡単な説明

図 1 は、腫瘍MethA接種後における各試験区のマウスの腫瘍成長曲線（平均値）を示すグラフである。

図 2 は、腫瘍非接種及び接種後に腫瘍が治癒したマウスの、腹腔マクロファージの食食能力を示すグラフである。

図 3 は、被験者が毎日りんごをジュースにして 5 週間経口摂取した場合におけるナチュラルキラー細胞の活性の変化を示すグラフである。

発明を実施するための最良な形態

以下、本発明の実施例を図面に基づいて説明する。

この実施例は、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica*

これらの未熟果実を材料として、果実の芯を取り果皮が付いたままジュースーによりジュースを作り、マウスに飲ませ、抗腫瘍効果が高まるかどうかを明らかにした。更に、これら未熟果実のジュースを成熟果実のジュースに混合したものの、抗腫瘍効果についても調べた。

5 また、りんご *Malus domestica* に比べ、単位重量当たりで、より多くポリフェノールを含むクラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実や *Pyrus* 属果実の芯を取り果皮が付いたままジュースーでジュースにし、マウスに与え、上述の実験と同様の方法で、抗腫瘍効果、免疫賦活効果を調べた。更に、クラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実を果皮が付いたままジュースー
10 でジュースにしたものを、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースに混合したものの、抗腫瘍効果も調べた。これは、りんご *Malus domestica* 成熟果実ジュースに多く含まれるペクチンと、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実に多く含まれるポリフェノールを混合することで、両物質の頻度を高め、新たな抗腫瘍効果、免疫賦活効果を高める機能性食品や医薬品の開発を目的として行なったものである。
15

これらの結果、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースを単独で与えることに比較し、未熟果実をジュースとして混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実をジュースにし混入して与えた場合に、より高い抗腫瘍効果や免疫賦活効果が得られることが、マウスの実験
20 の結果、明らかになった。更に、その機構はナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の「自然免疫」が活性化され、併せてキラーT細胞やヘルパーT細胞の頻度も増し、機能も増加することが明らかになった。

また、1989年1月27日生まれの子種（シベリアンハスキー）当時13才の右下の股間に、2001年3月19日ウズラの卵より大きい腫瘍が発見され、外科的手術にて除去したが、2002年5月21日、肺に腫瘍（1
25 . 5～2. 0 cm）が転位していることが発見され、余命1～2ヶ月との診

果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いたり、経口投与以外の経皮、注射等のいずれで投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

また、上述したりんごや梨の果実に、例えば杏や李や桜桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を混合して投与したり、或いは例えば杏や李や黄桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を単独で投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

以上説明したように、本発明のうち請求項 1～3、6 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

つまり、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を用いること

で、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性を高め、癌細胞の発生や増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制できた。

更に、その効果の程度は、従来から免疫賦活剤として提案されている冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキスを比べ、より効果的に癌を抑制、制御することも判明した。

更にまた、発癌した個体に対し、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を投与することで、発癌者のQOLを改善し、著しい延命効果があることも明らかにした。

従って、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキスを投与する従来のものに比べ、安価でしかも入手が容易であるから、誰にでも容易に投与できる。

請求項4の発明は、請求項1～3の発明の効果に加えて、投与方法として経口投与が一般的であるが、経皮、注射等のいずれでも可能であるため、状況に応じて適切な投与ができる。

請求項1～4または6の発明の効果に加えて、りんご *Malus domestica* 成熟果実に未熟果実を混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実を混入して与えた場合には、りんご *Malus domestica* 成熟果実を単独で与えた場合に比べ、より高い免疫賦活効果が得られることが明らかになった。

また、未熟果実を使用する場合には、従来、摘果されて捨てられていた未熟果実を収穫して、未熟果実のジュースとして利用できると共に、害虫や病害が発生する前に収穫するため、殺虫剤や殺菌剤などの農薬の散布を行わなくても収穫できることになる。

このことは、農薬に要した経費が削減できるのみならず、農薬を使用しない有機な果実のジュースを容易に作ることができ、新たな健康食品の材料と

請 求 の 範 囲

1. (補正後) りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする免疫賦活剤などの薬剤。

2. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の免疫賦活剤などの薬剤。

3. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の免疫賦活剤などの薬剤。

4. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、注射等により投与する請求項 1、2 または 3 記載の免疫賦活剤などの薬剤。

5.

6. (補正後) りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を材料とした免疫力を高めるための健康飲食物。

7.